

LA MEDICINA DEL FUTUR VISTA PER UN FÍSIC

Francisco Climent Montoliu

Essent l'únic ponent no metge (encara que amb quinze anys de pertànyer a la nostra prestigiosa Acadèmia de Medicina), sinó com a físic de la matèria (física atòmica), he d'expressar algunes definicions.

GLOSSARI

La *física*, fonament de totes les ciències, permet la deducció però no l'elucubració. La constitueixen les lleis que regeixen des del microcosmos al macrocosmos i el no conèixer-la a fons no obvia el seu total poder, ja que constitueix el Tot (teories del Tot i del Tot Vital). La *tècnica* és l'aplicabilitat d'alguna o d'algunes lleis físiques, que són independents de l'existència o no d'un ésser intel·ligent, mentre que la *tècnica* no ho és. La *medicina* està cada vegada més tecnificada i és cap a aquesta direcció on s'ha de plantejar el seu futur. La *vida* individual és, des d'un punt de vista estrictament físic, un interval entre dos no-res i l'existència d'un con d'angle sòlid creixent en un univers tridimensional format per energia, espai i temps. És justament en la propagació creixent d'aquest angle i les seves variacions topològiques on ha d'intervenir la medicina, sobretot en la seva funció primordial de ciència-tècnica curativa.

OBJECTIUS

Per la seva pròpia finalitat, la medicina haurà d'actuar en el futur en tres fronts:

1r) La comunicació, per mitjà de l'aplicació de tots els mitjans que s'estan desenvolupant a passes de gegant (informàtica, xarxes, sistemes de propagació, llenguatges, etc.). Només a títol d'exemple, citarem el futur ordinador quàntic, que no només actuarà molt més ràpid sinó que la capacitat de memòria i les prestacions que oferirà tindran poc a veure amb les dels actuals. Es fonamenta bàsicament en principis quàntics de les partícules elementals.

2n) El diagnòstic, per mitjà de la utilització de la nanoelectrònica i sempre en temps real.

3r) La teràpia, que igualment haurà de ser en temps real i mitjançant dopatges, mutacions, etc., a nivell genèticomolecular. Aquí els laboratoris analítics i els farmacològics hauran d'estar molt actualitzats en biologia molecular i tècniques nanomètriques.

APORTACIÓ CIENTIFICOTECNOLÒGICA

En l'actualitat, la física està embarcada en diverses vies de les quals es derivaran extraordinàries aplicacions que faran canviar no només la manera de viure sinó també la manera de pensar de l'home del futur. Posem només tres exemples: el desenvolupament dels nous estats de la matèria, com és el cas de la superconductivitat; la fusió nuclear, que permetrà obtenir energia a partir de l'hidrogen; i la microelectrònica (pròximament la nanoelectrònica), que està present en totes les tecnologies.

Existeix un veritable arsenal d'alta resolució i sensibilitat per a la caracterització de materials, molts dels quals, per descomptat, ja han estat o seran aplicables en medicina i radiologia convencional: tomografies, TAC per emissió de positrons i longitudinal per raigs X; medicina nuclear (radiacions gamma, beta, neutrons i alfa, principalment); ultrasons; RMN; tècniques de difracció (raigs X, electrons); microscòpia òptica d'alta resolució i longituds d'ona monocromàtiques i policromàtiques, microscòpia interferencial i polaritzada; microscòpia electrònica (SEM, TEM); fluorescència de raigs X; WDS, longitud d'ona dispersiva de raigs X; microanàlisi, energia dispersiva de raigs X (EDS); tècniques espectrofotomètriques (IR, UV, AA, ICP); tècniques de processaments per làser, plasma i implantació iònica; SAM (microscòpia d'escombratge i microsonda d'escombratge Auger); espectrometria de masses de ions secundaris (SIMS); microscòpia d'escombratge de transmissió (STEM); espectrometria Raman; espectrometria per pèrdua d'energia d'electrons (EELS); microscopi electrònic analític (AEM); microscòpia per efecte túnel i de forces atòmiques (SPM); microscòpia interferomètrica; tècniques avançades de difracció: difracció tridimensional; espectrometria fotoelectrònica de raigs X (XPS); tècniques de scattering i EXAFS, etc...

Pel que interessarà més tard en tractar els sensors vull aportar unes consideracions. L'espectròmetre de matriu de díodes (UV - visible) pot actuar en tot l'interval d'un espectre en tan sols uns mil·lisegons i, entre els seus camps d'aplicació, destaquem la quantificació de l'ADN. La caracterització de materials orgànics és deguda bàsicament a les interaccions moleculars del tipus Van der Waals. L'organisme viu està format per una sèrie d'acoblements sincrònics de tipus físic (per exemple, el pèndol, la càrrega i descàrrega d'un condensador, el ritme del cor, etc.). Fins i tot sense especular, es podria plantejar que la

pròpia vida és un acoblament total de senyals i la mort és un greu desacoblament. Està demostrat, per exemple, que les neurones actuen com un oscil·lador i que la consciència pot sorgir per vibració neuronal a una freqüència de 40 vegades per segon.

ELS POLÍMERS I LA GENÈTICA

Les proteïnes, els àcids nucleics, etc., són exemples de polímers, les molècules dels quals, anomenades de tipus orgànic a causa del fet que són compostes bàsicament de carboni i hidrogen, poden ser gegantines i denominar-se macromolècules. Les característiques físiques depenen no només del pes molecular, sinó també de l'estructura de les cadenes moleculars amb enllaços secundaris (com els polars: Van der Waals, hidrogen), i són capaces, per aquesta polaritat, de corbar-se en les tres dimensions espacials (doblegar-se, enrotllar-se, i plegar-se). Aquest fet ofereix una gran varietat morfològica molecular. Algunes, per exemple, són helicoidals, com és el cas de l'ADN. D'altres, es poden presentar fàcilment, gràcies a la seva mobilitat, en més d'una forma. Per exemple, la molècula retinal, que es troba en la retina de l'ull, pot canviar quan absorbeix un fotó de llum (de transretinal a cisretinal) i donar origen al senyal elèctric que es transmet al cervell en forma de visió.

És ben sabut que la cèl·lula viva es comporta amb un sistema obert que no està en equilibri i que el procés vital des de la infantesa a la decrepitud i la mort està ordenadament escrit en els $5,8 \cdot 10^9$ nucleòtids que formen l'ADN nuclear. Per exemple, l'estructura b-ADN, en la qual interaccionen entre si els quatre parells de bases G-C (guanina-citosina) i A-T (adenina-timina), presenta una longitud completa de 3,40 nm (nanòmetres) amb 10^4 parells de bases que tenen una longitud cadascun de 0,33 nm. Els mecanismes químics en què es fonamenten són gairebé exclusivament deguts a la unió de molècules mitjançant 2 o 3 enllaços de tipus electrostàtic (per tant, emissors de senyals electromagnètics).

La moderna biologia molecular és categòrica: "l'atzar" ho va fer tot, des del caldo de cultiu primitiu de la vida fins a l'home. Però "l'atzar" mai no ha operat en buit, actua governat per lleis físiques precises.

També és sabut que el genoma està compost per 3.000 milions de parells de bases i que existeix una interacció entre les proteïnes fixades a l'ADN, que són les que estableixen la formació d'un complex de transcripció, mecanisme responsable de l'activació de certs gens. Aquests parells de bases estan units entre si per enllaços del tipus hidrogen, Van der Waals o iònic, és a dir, de tipus elèctric o polar. Cada òrgan o sistema orgànic d'un ésser viu es comporta amb una finalitat concreta, segons la seva morfologia molecular (polaritat). No s'ha d'oblidar que tant la química com les lleis físiques que la sostenen no prohibeixen en cap cas l'autoorganització de la matèria.

NANOMETRIA I SENSORS

Quan entrem en el món de la nanometria ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m} = 10 \text{ Å}$), els valors de la micra esdevenen enormes i moltes propietats físiques són diferents. Recordem la frase "a escala atòmica la matèria es comporta anormalment i s'esperen desenvolupaments científics i tècnics apassionants en el futur", de D. Beynes, físic del Centre Atòmic de Grenoble (1996). Posem alguns exemples d'aquesta escala nanomètrica: el radi atòmic del carboni és de 0,914 Å, i el radi covalent de l'oxigen és de 0,73 Å i el de l'hidrogen, de 0,37 Å. I, com se sap, són els tres àtoms bàsics en les molècules orgàniques i constitueixen el 99 % de la massa total de la majoria dels organismes. La física de materials està bussejant amb gran intensitat en el camp dels nanomaterials, entre ells els polímers. Existeixen clusters (monopartícules) de dimers (polímers de dos "mers"), de diàmetres d'aproximadament 100 nm, que contenen uns 10^4 àtoms o molècules. Igualment, es coneix molt bé tota la cinètica dels defectes elementals (vacants, intersticials, Frenkell, Schottky, dislocacions, etc.), així com també el dopatge, la manipulació, la sinterització, la coalescència, etc., dels nanomaterials. També es coneix com caracteritzar-los, tant nanoestructuralment com termodinàmicament, en gran part per mitjà de l'arsenal de tècniques i instruments citats anteriorment.

L'extensió requerida m'imposa parlar breument d'aquells sensors la finalitat dels quals és detectar senyals (elèctrics, tèrmics, mecànics, químics, magnètics, radiacions) vinculats a les propietats intrínseques d'aquests nanomaterials i que seran un dels punts crucials de la medicina del futur. Aquests sensors (millor seria dir-ne microsenyors) captaran els senyals amb gran poder de resolució, habilitat i exactitud. En l'actualitat es poden monitoritzar físicament àrees extremament petites per mitjà de sensors molt fins (per exemple, 10^{-10} cm^2 que cobreixen senyals d'unes 10^4 molècules). El disseny d'instruments d'electrònica molecular (MED) ha de ser molt sensible en relació amb el fenomen físic a mesurar, en el cas que ens ocupa de molt petites dimensions (nanoespai). Els fenòmens més rellevants i de major importància en medicina són, per exemple, els de tipus electrostàtic, la difusió superficial, l'efecte túnel, les forces de Van der Waals, els camps elèctrics o magnètics, les comunicacions moleculars, la relaxació dipolar en nanosegons de membranes, etc.

Quant als sensors, en citarem alguns: els microsenyors que utilitzen la tecnologia MOS (pMOS - nMOS), com ara els semiconductors d'òxids metàl·lics dadors o acceptors, els biosensors, que tenen la propietat d'una alta sensibilitat i selectivitat (correntment poden usar un elèctrode electroquímic amb un transductor), els microbiosensors basats en el ISFET (ion-sensitive field effect transistor), els multibiosensors, els sensors a gas de mesures capacitatives interdigitals, els sensors amb magnetotransistors laterals, i els sensors intel·li-

gents (anomenats així perquè combinen l'acció de detecció amb algunes de les funcions del processament del senyal i la comunicació).

CONCLUSIONS

Abans recordaré una frase, que feia referència al futur, llegida d'un informe actual del Comissariat Atòmic de França: "els sensors intel·ligents, les proteïnes intel·ligents (polímers) i la nanoelectrònica faran proeses en el futur". Afegim-hi que els nous materials, l'electrònica, que en definitiva depèn en gran part del desenvolupament dels nous materials, i la biologia molecular constitueixen les tres columnes que sostindran el futur científicotècnic i, per tant, el de la medicina. Ara s'està ja en condicions de donar l'esquema reduït d'allò a què, previsiblement, tendirà l'actuació de la medicina en un futur, sens dubte encara no proper, en funció de tot el que s'ha ressenyat anteriorment.

Els diferents nucleòtids que formen els ADN de les cèl·lules pertanyents a cada òrgan (cor, pulmons, pàncrees, etc.) són diferenciables entre si, a causa dels diferents parells de bases amb els seus propis enllaços de tipus polar. Com a conseqüència d'això, emeten nanosenyals específics de cada òrgan, els quals seran detectats amb una molt elevada resolució per precisos monosensors. Aquests senyals, un cop amplificats, es dirigiran a un convertidor analògicodigital, que donarà, al seu torn, un senyal processat, l'acció del qual actuarà sobre l'òrgan o sistema orgànic del pacient.

En la fase del diagnòstic i per mitjà de telecomunicació directa, els nanosenyals emesos pels diferents òrgans seran enviats a un sistema informàtic que permeti detectar les variacions existents entre uns programes preestablerts amb les condicions correctes (sanes, diem actualment) de les diferents variables de cada òrgan i els veritables senyals detectats en l'individu, sempre a temps real. En cas d'existir algunes diferències entre els valors correctes i els reals (diagnòstic amb patologia puntual) en aquest moment es poden donar dues solucions. D'una banda, no tenir en compte els nanosenyals detectats com a anormals i esperar fins que es manifesti en el pacient el "macrodiagnòstic" (patologia o malaltia de l'òrgan o òrgans com es defineix en l'actualitat), cosa que èticament i humanament és impensable. De l'altra, l'acció immediata sobre el procés (òrgan o òrgans amb patologia), que serà igualment a temps real i que consistirà en solucions de tipus nanoterapèutic, que s'hauran igualment desenvolupat en l'àmbit de la manipulació, la transcripció, el dopatge, etc., en genètica molecular.

CONSIDERACIONS

És evident que la medicina, igual que qualsevol altra professió vinculada directament o indirectament al desenvolupament de la tècnica, haurà de reciclar-se. De fet, sempre ha estat així.

Sense apartar-nos d'aquest segle, en el seu principi podríem definir la medicina com a macroscòpica i per descomptat especulativa quant al diagnòstic i d'"herbolari", quant a la teràpia. Després han seguit llargs anys "de lull clínic" amb teràpia per mitjà de fórmules farmacològiques no tan "màgiques" i més estudiades en laboratoris, amb cirurgies eminentment reeixides en funció del corresponent cirurgià.

Avui, al final del segle XX, podem parlar d'una medicina tecnificada imparabile. No hi ha diagnòstic sense dades clíniques abundants ni teràpies sense instruments sofisticats (en part citats en l'apartat d'aportació científicotecnològica) i una farmacologia altament científica.

Tot això no ha anat en detriment de l'estament sanitari i la seva finalitat, ben al contrari, s'han multiplicat les especialitats, s'ha reduït en cada cas el camp d'actuació i s'ha augmentat la interconnexió dels equips de diferents professionals. La futura medicina i el seu intèrpret el metge, altament reciclat cap a la nanomedicina, com ja s'ha dit en l'apartat de les conclusions, tant en diagnòstic com en teràpia, es mantenen però prenen forma de notari, en cada cas, de qualsevol alteració nanopatològica a nivell molecular. És clar que el metge actual tendirà a desaparèixer, com ha desaparegut en gran manera el "de lull clínic" i igualment van desaparèixer els seus predecessors.

Apareixerà el metge valedor dels resultats ultratecnificats, sense oblidar que haurà d'actualitzar-se en altres especificitats patològiques cada vegada més creixents, com són, per exemple, les traumatològiques, les psicològiques i d'altres d'associades al cansament de la vida. I tot això sense oblidar, en últim cas, del lliure arbitri que sempre ha existit i existirà en el fet que cada individu faci el que vulgui respecte de la seva salut, fet que obligarà un tipus de metge que, a més d'estar tècnicament molt preparat, tingui unes dots didàctiques de convenciment, que gairebé no són necessàries en l'actualitat. En un futur serà preceptiu el fet que el metge no només haurà de tenir uns coneixements sinó que també haurà de demostrar-los amb els mitjans informàtics.

Finalment, apareixeran, com ha ocorregut sempre a través de la història de l'home, altres moltes patologies fruit del moment temporal i ambiental, que no hauran modificat en molts casos significativament el genoma humà i, per tant, gens o poc productores de nanosenyals.

REFLEXIÓ PERSONAL

L'únic que em molesta de fer anys no és perdre'm els fruits de la joventut sinó perdre'm el que oferirà la ciència en el futur.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Climent Montoliu I: De Física y de Medicina. Rev R Acad Med Catalunya 1997; 12: 1133-3296.
- Tomphins WJ, ed. Biomedical Digital Signal Processing. 1993.
- Climent Montoliu F: Mi Biblia: del átomo al ser vivo (pendiente de publicación).

LA MEDICINA DEL FUTUR VISTA PER UN FÍSIC

La física és el fonament de totes les ciències i està constituïda per les lleis que regeixen el microcosmos i el macrocosmos. La tècnica resulta de l'aplicabilitat d'alguna o algunes d'aquestes lleis, i precisa de l'existència d'éssers intel·ligents. El futur de la medicina s'encamina cap a una tecnificació cada vegada més gran i s'haurà de centrar en tres fronts diferents: la comunicació (informàtica, xarxes, sistemes de propagació d'informació, etc...), el diagnòstic (utilització de la nanoelectrònica en temps real) i la teràpia (en temps real, a nivell genèticomolecular). En el moment actual, la física està embarcada en diverses vies de les quals derivaran aplicacions extraordinàries: el desenvolupament de nous estats de la matèria (superconductors), la fusió nuclear (obtenció d'energia a partir de l'hidrogen) i la microelectrònica i la nanoelectrònica (presentes ja en moltes tecnologies). S'assistirà al desenvolupament dels microsensores, que captaran senyals amb gran poder de resolució i d'exactitud; en la fase de diagnòstic i per mitjà de la telecomunicació directa, els nanosenyals emesos per diferents òrgans s'enviaran a un sistema informàtic que permetrà detectar variacions sobre les condicions correctes prèviament establertes ("sanas"). El metge del futur haurà de ser el valedor dels resultats ultratecnificats i haurà de tenir una gran capacitat didàctica; haurà de tenir coneixements i haurà de demostrar-los amb mitjans informàtics. Tot i així, tal com ha anat succeint al llarg de la història, apareixeran altres malalties que no modificaran significativament el genoma i que, per tant, seran gens o poc productors de nanosenyals.

LA MEDICINA DEL FUTURO VISTA POR UN FÍSICO

La física es el fundamento de todas las ciencias y está constituída por las leyes que rigen el microcosmos y el macrocosmos. La técnica resulta de la aplicabilidad de alguna o algunas de estas leyes, y precisa de la existencia de seres inteligentes. El futuro de la medicina se encamina hacia una tecnificación cada vez mayor y tendrá que centrarse en tres frentes diferentes: la comunicación (informática, redes, sistemas de propagación de información,...), el diagnóstico (utilización de nanoelectrónica en tiempo real) y la terapia (en tiempo real, a nivel genético-molecular). En el momento actual, la física está embarcada en diversas vías de las que derivarán extraordinarias aplicaciones: desarrollo de

nuevos estados de la materia (superconductores), fusión nuclear (obtención de energía a partir del hidrógeno) y la micro y nanoelectrónica (presentes ya en muchas tecnologías). Se asistirá al desarrollo de los microsensors, que captarán señales con gran poder de resolución y exactitud; en la fase de diagnóstico y por medio de telecomunicación directa, las nanoseñales emitidas por diferentes órganos se enviarán a un sistema informático que permitirá detectar variaciones sobre las condiciones correctas previamente establecidas ("sanas"). El médico del futuro tendrá que ser el valedor de los resultados ultratecnificados y tendrá que poseer gran capacidad didáctica; tendrá que tener conocimientos y tendrá que demostrarlos con medios informáticos. Sin embargo, al igual que ha ocurrido a lo largo de la historia, aparecerán otras enfermedades que no modificarán significativamente el genoma y que, por lo tanto, serán nada o poco productoras de nanoseñales.

A PHYSICIST LOOKS AT THE FUTURE OF MEDICINE

Physics is basic to all sciences, encompassing the laws that govern both micro- and macrocosmic events. Techniques are the result of applying one physical law or another and require the presence of intelligent beings. Medicine is moving toward a future marked by increased use of technology and will need to focus on three different fronts: communication (computerization, networks, data transmission, and more), diagnosis (in real time, using nanoelectronics) and treatment (in real time, on genetic and molecular levels). Currently, physics is deriving extraordinary applications from several lines of research: new materials (superconductors), nuclear fusion (energy from hydrogen) and micro- and nanoelectronics (already present in many technologies). We will see the development of microsensors that detect signals with high resolution and precision. Nanosignals from organs will be used for diagnosis via a computer that will sense variations from previously established normal conditions ("health").

The physician of the future will have to evaluate the results of high tech medicine as well as be able to explain it to others. He or she will not only have to become knowledgeable in the field but be in command of modern electronic means of communication. However, as has happened throughout history, new diseases will appear; these will not significantly alter the genome and, therefore, will produce few signals or none at all.